

УПУТСТВО ЗА ПИСАЊЕ ИЗВЕШТАЈА О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
– обавезна садржина –
(Свака рубрика мора бити попуњена.)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију 28.10.2014. Научно-наставно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: Председник: 1. Проф. др Сања Стојановић, редован професор, ужа научна област, Радиологија, 15.10.2009. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Члан: 2. Доц. др Драгана Богдановић-Стојановић, доцент, ужа научна област Радиологија, 18.5.2014. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Члан: 3. Академик проф. емеритус Бранимир Гудурић, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Наташа (Младен) Првуловић Буновић</p> <p>2. Датум рођења, општина, република: 26.09.1975. Нови Сад, Република Србија</p> <p>3. Датум одбране, место и назив магистарске тезе: 21.01.2009., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, „Магнетно резонантна спектроскопија у диференцијацији бенигних од малигних тумора дојке“</p> <p>4. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Радиологија</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
„Дигитална мамографија и томосинтеза у детекцији и радиолошкој БИ РАДС категоризацији туморских лезија дојке“
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Навести кратак садржај са назнаком броја страна поглавља, слика, шема, графикона и сл.</p> <p>Докторска дисертација је написана у складу са општим правилима писања научнограда и упутствима за писање докторске дисертације Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Дисертација је компонована према стандардним правилима за писање оваквог садржаја: увод (86 страна), циљеви и хипотезе (1 страна), материјал и методе (4 страна), резултати (24 страна), дискусија (27 страна), закључци (2 стране). На крају је дат списак коришћене литературе. Докторска дисертација је написана на укупно 176 стране, садржи 15 слика, 35 табеле, 12 графика, 3 прилога и 218 литературних навода.</p>

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација обухвата следеће делове:

1. Увод (86 страна). Уводни део је опсежан и на почетку се описује епидемиолошка ситуација карцинома дојке у свету и код нас. Наводи се податак да ће свака осма жена развити карцином дојке током живота, а процењује се да у току 2014. године бити 232 670 нових случајева инвазивног карцинома дојке у САД-у, а 62570 неинвазивних карцинома. У Србије се годишње региструје око 4000 новооткривених случајева, а умире око 1600 жена, што је 18% смртности од рака. Карцином дојке је глобални социјално здравствени проблем. Наведена је патохистолошка класификација карцинома дојке по пореклу ћелија из којих исходи карцином, као и најновија класификација Светске здравствене организације. Наведен је и хистолошки градус овог карцинома као и позната ТНМ класификација. Посебан део увода су изнети фактора ризика за настанак карцинома дојке. Детаљно је описан историјски развој мамографије као суверене методе за дијагностику рака дојке. Описана је структура и функција дигиталних мамографа, као и томосинтеза као ревитализована деривативна техника дигиталне мамографије. Описана је улога томосинтезе која танким слојевитим пресецима побољшава сензитивност у детекцији карцинома. Приказане су и друге методе дијагностике карцинома дојке, а посебно су наглашени ултразвучни преглед и магнетно резонантни имиџинг. Посебно су истакнуте методе биопсије суспектних лезија у дојкама, као и савремени методи лечења овог карцинома. Објашњена је и улога БИ РАДС класификације промена у дојци, те значај овог категорисања сликовних промена у дојци и носи висок степен симплификоване објективизације лезија у дојци.
2. Циљеви и хипотезе (1 страна) : У овом сегменту су јасно дефинисани циљеви дисертације уз очекиване резултате (хипотезе)
3. Материјал и методе (4 страна) : У првом делу је приказан основни узорак пацијенткиња и начин његовог формирања. Наглашено је да узорак репрезентује све пацијенте из различитих индикационих подручја која условљавају извођење дигиталне дијагностичке мамографије, као и дпоунске дигиталне томосинтезе, затим су наведени фактори укључења и искључења у студију. Најважнији фактор укључења у овој вишегодишњој студији је био извођење двопројекционе мамографије и симултане двопројекционе томосинтезе (ЦОМБО систем). Објашњена је укратко техника прегледа, као и сама процедура мамографског снимања. Наведен је и протокол испитивања болесника, технике позиционирања дојке, њихове компресије, обрада снимљениог материјала, интерпретација налаза, праћење болесника, као и архивирање снимака и описа добијених налаза. Дати су подаци о уређају за дигиталну мамографију и дигиталну томосинтезу, начин њиховог функционисања, као и преглед основних компоненти овог апарата. Наглашене су индикације према БИ РАДС категоризацији за извођење биопсије дојке (биопсија вођена ултразвуком – цоре биопсија и мамографски вођена вакуум асистирана биопсија). На крају су наведене статистичке методе у обради добијених података. У анализи су пацијенти групе БИРАДС 1,2 3 били „негативни“, а групе 4 и 5 су били „позитивни“. У испитивању дензитета дојки и патолошких промена ова дихотомија налаза је урађена поделом на две групе: АЦР 1 и 2 (масне дојке) и група АЦР 3 и 4 (густе, glandularне) дојке.
4. Резултати (24 страна). У првом делу су приказани општи и демографски подаци који се односе на узорак пацијенткиња. У проспективној студији испитано је 740 жена, снимање са дигиталним мамографом и томосинтезом (2Д+3Д мамографија) је урађено на укупно 864 дојке. Иначе, кандидат је статистичку обраду базирао на броју дојки, а не на броју пацијената. Разлози су двојаки: поједине жене су имале билатералне карциноме, а са друге стране у ампутирана је дојка, што би довело до статистичке некоректности уколико би се баратало искључиво са бројем пацијената. Просечна старост испитаница је износила 53,5 година, а највише жена (31,0) био је у шестој деценији живота. Према систему класификације АЦР процењиван је волумен glandularно ткива у дојци, тзв. „густина“ или дензитет, који је био највиши од 42% у категорији АЦР 2, а најмањи у категорији АЦ 4 од 7,5% екстремно густих glandularних дојки. Дихотомизирана густина дојки на две категорије: АЦ1 и 2 (масне дојке) чинила је 57,9%, а АЦР 3 и 4 (густа дојка) било је 42,1% испитаних дојки. На 2Д мамограмима најчешћа категорија у БИ РАДС систему била је категорија 3, која је чинила 41,7% снимљених дојки, затим категорија БИ РАДС 2 од 20,4%, а најмања у групи БИ РАДС 5 где их је било 7,3%. У групи „негативан“ налаз (БИ РАДС 1,2 и 3) било је 80% испитаних дојки, а 20% дојки у групи „позитиван“ налаз. Важан резултат је да томосинтеза показује значајну рекатегоризацију налаза, те је БИ РАДС 1 група највећа до 38,9% испитаних дојки, а затим група БИ РАДС 2 (сигурно бенигне лезије) са 30,2% испитаница, док је

група БИ РАДС 5 износила 9,4% испитаница. Најосетљивија категорија је БИ РАДС 3 која показује сигнификантан пад у односу на 2Д маммографију и рекласификацију у групи БИ РАДС 1 у 20,4% случајева од укупног броја испитаних дојки. Ови резултати говоре да су тзв. неперманентни налази, од којих је у 90% случајева била асиметрија виђена на 2Д маммографији, сада на 3Д је презентована као нормалан налаз. Дефинитиван налаз у дојкама је био нормалан налаз у 332 дојки (38,4%), бенигне лезије 407 (47,1%), и малигне лезије у 125 дојки (14,5%). Постоји значајна разлика ($p < 0,001$) у дистрибуцији налаза БИ РАДС система, 2Д маммографије и и коначне дијагнозе. У групама БИ РАДС 1, 2 и 3, када се упореде са БИ РАДС 4 и 5 у односу на дефинитивне налазе, запажа се статистички значајна разлика ($p < 0,001$) између ове две дихотомизираних групе БИ РАДС система. Ове две групе БИ РАДС система обрађене са резултатима томосинтезе (3Д маммографије) показују врло високу разлику ($p < 0,001$). У групи болесница са малигнитетом 3Д техника је детектовала 118 од 125 карцинома, а 2Д маммографија 103 од 125 испитаних дојки ($p < 0,001$). Сензитивност 3Д маммографије у односу на 2Д износи 94,4% према 82,4%. Ова разлика указује на врло високу сензитивност томосинтезе у односу на дигиталну маммографију. Специфичност 3Д томосинтезе је нешто виша од 2Д маммографије 92,0% према 90,5%. Негативна ППВ је изузетно висока у 3Д техници 99,0% према 96,8% у 2Д техници. Урађена РОЦ анализа која показује статистички значајну разлику у предиктивним вредностима 3Д маммографије ($p < 0,001$). Површина испод РОЦ криве (АОЦ) за 2Д маммографију износио је $0,878 + 0,0022$, а за 3Д маммографију $0,943 + 0,0015$.

Што се тиче структуре дојке исказане кроз две дихотомизираних групе АЦР 1 и 2 и АЦР 3 и 4 и није уочена разлика у детекцији малигнух лезија ($p = 0,214$). Између ове две групе нема ни у свим осталим дојкама (нормалне, бенигне, малигне) ($p = 0,420$). Међутим, број неприказаних карцинома са 2Д техником износио је 7 у групи АЦР 3 и 4, док је групи АЦР 1 и 2 износио 0. Укупан проценат лажно негативних налаза у првој групи био је 0%, а у другој 3Д техником у групи АЦР 1, 2 износио је 0, а у групи АЦР 3 и 4 износио је 11,7%.

У две категорије жена, старије од 50 година и млађе од 50 година није уочена статистичка разлика у дистрибуцији малигнух тумора ($p = 0,378$), без обзира на примењени модалитет.

У радиолошкој пракси процењује се стабилност једне технике као и њена репродукцибилност. Овде је то урађено путем процене интерообсервер варијабилности између два независна интерпретатора налаза. Подударност у налазима је добијена у 94,1%, један радиолог је имао у 5,9% случајева даун стаге у налазима у односу на другог ($\text{Каппа} = 0,879$). Поред тога, урађена је и процена визбилности лезија у дојкама према Генноро-вој петостепеној скали визбилности (1= лезија се не види, 5= лезија се веома добро приказује). Овде је 3Д техника сигнификантно супериорнија ($p < 0,001$). Тестиране лезије су показале да су подједнако визбилне на 2Д и 3Д у 62%, 3Д маммографија је супериорнија у 30%, а 2Д маммографија је била супериорнија у 8% испитаних дојки.

VI Списак научних и стручних радова који су објављени или прихваћени за објављивање на основу резултата истраживања у оквиру рада на докторској дисертацији

уз напомену:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Првуловић Н. Магнетно-резонантна спектроскопија у диферентовању малигнух од бенигнух тумора дојке. Магистарски рад. Одбрањен јануара 2009. Медицински факултет у Новом Саду. (M72)
2. Djilas-Ivanovic D, Prvulovic N, Bogdanovic-Stojanovic D, Vicko F, Sveljo O, Ivkovic-Kapicel T. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast : mammographic, ultrasound, MRI and MRS features. Arch Gynecol Obstet. 2009 Feb 28. DOI 10. 1007/s00404-009-1004-5. PMID : 19252921. (M23)
3. Диздаревић, С. Првуловић, Н. (2012). Друге радиолошке методе претраге дојки: ЦТ и МР дијагностика дојке. У: С. Бенеш Мирић, ед. 2012. Ултразвучна дијагностика дојке. Тузла: Босанска Ријеч, стр. 237-269.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Евалуација нове дијагностичке методе је показала да је најефикаснији систем комбиновања дигиталне мамографије (2Д) и томосинтезе (3Д). Ове технике су комплементарне јер се раде практично истовремено са истом компресијом дојки, без репозиционирања пацијенткиње. Томосинтеза доприноси да се неперманентне лезије, најчешће фокална асиметрија дојке, у 20,4% свих испитаника (176 дојки), бивају рекласификоване у категорију БИ РАДС 1. Ово значи да нису потребне додатне пројекције снимања нити позивање пацијентиња на контролни преглед. Друго, пацијенткиње из групе БИ РАДС 5 након 3Д мамографије не показују ни један уредан налаз, већ у 93,8% се дијагностикује малигнитет, а у преосталим случајевима бенигне промене. Висока сензитивност теста 3Д мамографије од 94,4% је сигнификантно виша од сензитивности 2Д мамографије која показује сензитивност од 82,4%. Такоше је специфичност 3Д томографије виша од 2Д, иако није тако убедљива као сензитивност и износи 92,0% према 90,5%. РОЦ анализа је показала статистички значајне разлике ($p < 0,001$) у предиктивним особинама 3Д у односу на 2Д мамографију. Поред тога, комбинација 2Д+3Д мамографија је успешнија у детектовању карцинома у дензним дојкама где је проценат лажно негативних мамограма износио 11,7%, за категорију АЦР 3 и 4. 2Д мамографија је дијагностиковала 103/125, а 2Д+3Д мамографија 118/125. Видљиво је да седам карцинома у овој студији није дијагностикован ни са 2Д нити 3Д техником, већ је дијагностиковано помоћу ултрасонографског прегледа. У дензним дојкама ове две методе посебно анализирани не показују значајне разлике у нивоу детекције бенигну и малигну лезија у тзв. Масним и гландуларним дојкама. Нису уочене разлике у обе методе у детектовању лезија у зависности од старости пацијенткиња, менструалног и хормонског статуса. Између два интерпретатора је постојала висока подударност у интерпретацији налаза (Каппа = 0,879). Испитивана визибилност лезија једном и другом методом је показала да је 3Д једнака са 2Д у 62%, да је 3Д супериорнија у 30% од 2Д технике, а да је у 8,0% 2Д била супериорнија од 3Д мамографије.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

НАПОМЕНА: Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Целокупни резултати су приказани врло јасно и прегледно. Интерпретација резултата обављена концизно и недвосмислено. Објашњења су логична и убедљиво описују предности недостатке дигиталне мамографије и дигиталне томосинтезе у детекцији патолошких лезија у дојци. Најбољи резултати су постигнути комбинацијом ова два метода, било да се ради о детекцији несталних мамографских налаза, претежно фокалне асиметрије, или у класификацији туморских сенки или архитектуралних дисторзија, као и процени микрокалцификација. На овај начин се постиже значајно прецизнија и поузданија дијагностика карцинома у дојкама. Због тога комисија позитивно оцењује начин приказивања и тумачења резултат истраживања у оквиру докторске дисертације.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

НАПОМЕНА: Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање.

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме: Комисија оцењује да је докторска дисертација урађена у складу са образложењем које је наведено у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе: Дисертација садржи све битне елементе што подразумева јасно дефинисање теме истраживања, детаљан опис методологије рада, јасан приказ резултат уз коректну анализу, дискусију, закључке и одговарајућу литературу.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци: Резултати ове докторске дисертације дају оригинални допринос медицинској науци, а посебно радиологији и онкологији. Значај истраживања је полтенцијално врло важан за систематске прегледе жена у оквиру раног превентивног откривања карцинома дојке (сцреенинг), а још више у дијагностичком имидингу дојке када треба невизибилне или једва визибилне лезије дојке јасно кларификовати. Перцептивна способност радиолога је на класичним мамографским уређајима лимитирана због анатомског шума који прикрива (маскира) лезије у ткиву дојке. Слојевити снимци дебљине од свега 1 мм демаскирају скривене промене и омогућују бољу поросторну резолуцију и детектовање патолошких промена. Из овог истраживања се види да је откривен сигнификантно већи број карцинома када је комбинована 2Д и 3Д мамографија, а да су у исто време отклоњене суспектне фокалне кондензације које могу дати лажно позитивне налазе.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања: Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би евентуално могли утицати на резултате истраживања у току израде докторске дисертације.

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
<ul style="list-style-type: none">- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана- да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни, односно измени) или- да се докторска дисертација одбија
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже: На основу вредновања докторске дисертације у целини, као и њених појединачних делова, позитивно оцењеним садржајним и методолошким аспектима спроведеног истраживања, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду да се докторска дисертација Мр сци др Наташе Првуловић Буновић под насловом „Дигитална мамографија и томосинтеза у детекцији и радиолошкој БИ РАДС категоризацији туморских лезија дојке“ прихвати и да се покрене поступак за њену јавну обраду.

датум:

17.12.2014. Нови Сад

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

а. Проф.др.сци.мед.др Сања Стојановић

б. Доц.ср.сци мед.др Драгана Богдановић-Стојановић

с. Академик.проф.емеритус Бранимир Гудурић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈЕ ПРЕДАТИ СЛУЖБИ У ДЕСЕТ ПРИМЕРАКА (ДВА ОРИГИНАЛА И ОСАМ КОПИЈА) И НА ЦД-У У PDF ФОРМАТУ.